

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D	08 AUG 2002
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 101 32 746.3  
**Anmeldetag:** 05. Juli 2001  
**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH,  
Aachen/DE  
**Bezeichnung:** Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen  
**IPC:** C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**



München, den 18. Juli 2002  
 Deutsches Patent- und Markenamt  
 Der Präsident  
 Im Auftrag

Wallner

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese

5 Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für

10 eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur

15 Noziception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide, wie beispielsweise das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie Toleranzentwicklung auf. Nach weiteren schmerzhemmenden Mitteln wird weltweit geforscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmazeutische Wirkstoffe in

25 Arzneimitteln eignen.

1 Diese Wirkstoffe sollen sich insbesondere zur Bekämpfung von Schmerz, zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen-

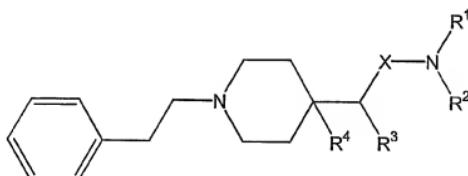
5 und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen oder zur Lokalanästhesie eignen.

Erfnungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung substituierter 1-Phenethylpiperidinverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I

10 gelöst, die eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen und die sich insbesondere auch zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen oder zur

15 Lokalanästhesie eignen.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I



20

I,

worin

X für eine Methylen-(CH<sub>2</sub>)- oder Carbonyl-(C=O)-Gruppe, vorzugsweise für eine Methylen-(CH<sub>2</sub>)-Gruppe steht,

R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder

5 Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, steht,

R<sup>2</sup> für H, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen

10 C<sub>1-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C<sub>2-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-

15 Rest oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für H, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Rest, besonders bevorzugt für H oder COR<sup>5</sup>, steht,

20 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils für H oder zusammen für eine Bindung, vorzugsweise jeweils für H, stehen,

R<sup>5</sup> für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C<sub>1-10</sub>-Rest, einen

25 gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C<sub>2-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über

• eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteraryl-Rest, vorzugsweise für einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, steht,

5

als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes sowie entsprechender Racemate, Enantiomeren und Diastereomeren.

Die aliphatischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein. Sofern 10 diese Reste mehr als einen Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein und sowohl an dem selben wie auch an verschiedenen Atomen des aliphatischen Restes gebunden sein. Die aliphatischen Reste können vorzugsweise mit einem Halogen-Rest und/oder einer Hydroxyl-Gruppe, besonders bevorzugt mit F und/oder Cl substituiert sein.

15

Gesättigte aliphatische Reste können bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls wenigstens einfach substituiertem Methyl, Ethyl, Propyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl und 1-Methylpentyl. Substituierte aliphatische Reste können besonders bevorzugt CHF<sub>2</sub> oder CF<sub>3</sub> sein.

Ungesättigte aliphatische Reste können bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Vinyl (Ethenyl), Allyl (2-Propenyl) und 1-Propinyl.

25

Die cycloaliphatischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein. Sofern die cycloaliphatischen Reste mehr als einen Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein und sowohl an dem selben wie auch an verschiedenen Atomen des cycloaliphatischen Restes gebunden sein. Die

- cycloaliphatischen Reste können bevorzugt mit einem Halogen-Rest und/oder einer Hydroxyl-Gruppe, vorzugsweise mit Fluor und/oder Chlor substituiert sein.

Die cycloaliphatischen Reste können bevorzugt ausgewählt werden aus der

- 5 Gruppe bestehend aus gegebenenfalls wenigstens einfach substituiertem Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

Der Ausdruck Aryl-Rest umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung auch

- 10 solche aromatischen Kohlenwasserstoffreste, die mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind. Bevorzugt ist als Aryl-Rest ein gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter Phenyl- oder Naphthyl-Rest.

- 15 Sofern der Aryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind diese Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OR<sup>6</sup>, Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit OR<sup>6</sup>,
- 20 Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy substituiertem Phenyl und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit OR<sup>6</sup>, Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy substituiertem Naphthyl, wobei

- R<sup>6</sup> für H, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-Rest, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>, gleich oder verschieden, für H, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-Rest,
- 5 vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest stehen,

oder die Reste R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen die Gruppe -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
10 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> bedeuten, wobei

- der Rest R<sup>9</sup> für H, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über unsubstituierten, über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.

15 Unter einem Heteroaryl-Rest werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche heteroaromatischen, vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen Kohlenwasserstoff-Reste verstanden, die mit einem gesättigten oder teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind. Vorzugsweise enthalten die Heteroaryl-Reste ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

Bevorzugte Heteroaryl-Reste sind ausgewählt aus der Gruppe von unsubstituiertem oder wenigstens einfach substituiertem Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin,  
25 Phthalazin und Chinazolin.

- Sofern der Heteroaryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind diese Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OR<sup>6</sup>, Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy,
- 5 C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy, unsubstituiertem Phenyl und unsubstituiertem Naphtyl, wobei die Reste R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die vorstehend angegebene Bedeutung haben. Ganz besonders bevorzugt sind folgende substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen und deren entsprechende physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise deren Hydrochloride:

10

2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamid,

[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-ethyl]phenylamin,

15

2-(1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-N-phenyl-acetamid,

N-(2-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-acetamid,

N-(4-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-acetamid,

2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-(2-trifluormethoxyphenyl)acetamid,

(4-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin,

25

2-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol,

N-(3-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid,

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid,

N-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid,

2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-(3-trifluormethylphenyl)acetamid,

5

[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-[3-trifluormethylphenyl]amin,

(3-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin,

10 4-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol,

(4-Chlor-2-fluorophenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin,

15 3-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol,

15

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]acetamid,

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]propionamid,

20

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]benzamid,

N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-(3-trifluormethylphenyl)acetamid,

N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-phenylacetamid,

25

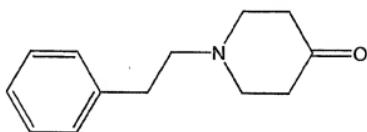
N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-phenylbenzamid,

(4-Methylpyridin-2-yl)-[2-(1-phenethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]amin und

(4,6-Dimethyl-pyridin-2-yl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yliden)-ethyl]amin.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der 5 vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I, gemäß dem

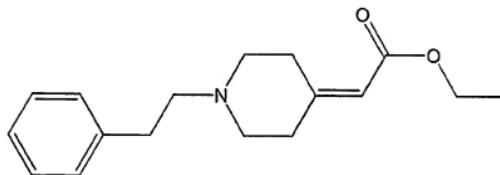
(a) 1-Phenethylpiperidin-4-on der Formel II



II

10

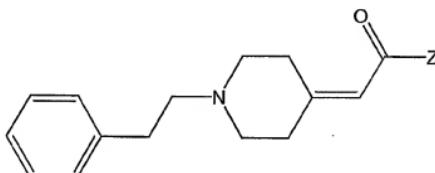
mit Triethylphosphonoacetat in Lösung zu (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-essigsäureethylester der Formel III



III

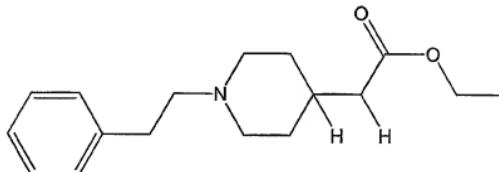
15 umgesetzt und dieser gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

(b) gegebenenfalls der (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-essigsäureethylester der Formel III nach üblichen Methoden in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt,



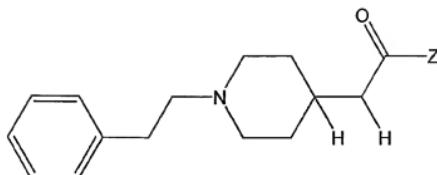
worin Z für eine Gruppe steht, die das Carbonylkohlenstoffatom für die Umsetzung mit einem Amin aktiviert, die so erhaltene Verbindung der  
10 allgemeinen Formel IV gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

(c) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der Formel III oder IV in Lösung zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III'



III'

oder zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IV'

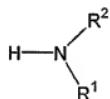


5

reduziert und die entsprechende Verbindung gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

10

V

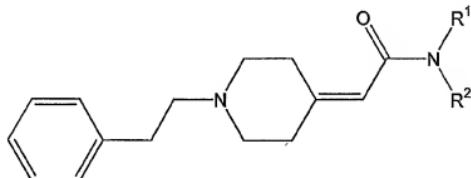


worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id

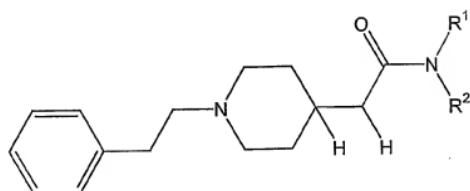
15

Id

11



und/oder wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id'

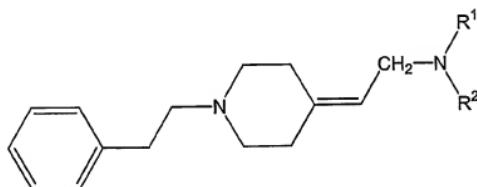


Id'

umsetzt und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt

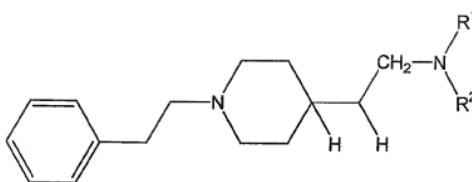
5 und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

(e) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel Id und/oder Id' durch Reduktion in Lösung in wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel Ie



Ie

und/oder wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel Ie'



Ie'

überführt, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,  
 5 und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt und/oder  
 gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

(f) gegebenenfalls wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel Ie  
 und/oder Ie', worin der Rest R<sup>2</sup> für H steht, nach üblichen, dem Fachmann  
 10 bekannten Methoden in wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel Ie  
 und/oder Ie' überführt, worin der Rest R<sup>2</sup> für COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, einen  
 gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder  
 unverzweigten aliphatischen C<sub>1-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens  
 einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder  
 15 unverzweigten aliphatischen C<sub>2-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens  
 einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten  
 cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach  
 substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-  
 Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-  
 20 oder Heteroaryl-Rest steht, wobei der Rest R<sup>5</sup> die oben angegebene  
 Bedeutung hat und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt  
 und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird.

- Die jeweils einzusetzenden Ausgangsverbindungen sowie die benötigten Reagenzien sind allgemein am Markt käuflich erhältlich oder können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Die zum Einsatz kommenden Lösungsmittel und Umsetzungsbedingungen entsprechen den für diese Typen von Reaktionen üblichen Lösungsmitteln und Umsetzungsbedingungen. Diese sind dem Fachmann beispielsweise aus A.P. Gray et al., J. Org. Chem., 26, 1961, Seiten 3368-3373; P.C. Jain et al., Indian J. Chem. 10, 1972, Seiten 455-460, T. Weida et al., J. Med. Chem. 39, 1996,

10 Seiten 380-387, H. Sugimoto et al., J. Med. Chem. 33, 1990, Seiten 1880-1887, P. Bernard et al., J. Comp. Aided Mol. Desig. 13, 1999, Seiten 355-371 und der jeweils darin zitierten Literatur bekannt. Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

15 Die Überführung des (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-essigsäureethylesters der Formel III in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin das Carbonylkohlenstoffatom für die Umsetzung mit einem Amin aktiviert ist, kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, wie

20 beispielsweise in M. Bodansky, "The Peptides", Band 1, 1979, Seiten 105-196 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßigen Verfahrens

25 steht die Gruppe Z für OH, Cl oder Succinimid.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel III bzw. IV zu den Verbindungen der Formel III' bzw. IV' kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Reduktion mit Wasserstoff in

5 Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart von Palladiumstaub, in einem geeigneten Lösungsmittel. Die Reduktion kann bei verschiedenen Wasserstoffdrücken, vorzugsweise unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 200 bar, vorzugsweise 1 bis 5 bar durchgeführt werden.

10

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III, III', IV und IV' mit primären oder sekundären Aminen der allgemeinen Formel V kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Bevorzugt erfolgt die Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel

15 V in Gegenwart von n-Butyllithium.

Die Reduktion der Verbindung der allgemeinen Formel Id oder Id' zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ie oder Ie' kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. In einer bevorzugten

0 Aufführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in organischer Lösung oder mit Aluminiumhydrid (Alan), das in situ aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der

25 allgemeinen Formel I können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sowohl in Form ihrer freien Base als auch in Form eines Salzes isoliert werden. Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann vorzugsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,

Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,  
Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure,  
Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure,  
Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das entsprechende physiologisch  
5 verträgliche Salz übergeführt werden.

Die Überführung der freien Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung  
der allgemeinen Formel I in das entsprechende Hydrochlorid kann ebenfalls  
bevorzugt auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen  
10 Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten  
erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I als freie Base mit  
Trimethylsilylchlorid (TMSCl) erhalten werden.

Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen  
15 Formel I kann weiterhin bevorzugt auch mit der freien Säure oder einem Salz  
eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acесulfam, in das  
entsprechende physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen  
20 der allgemeinen Formel I einen Phenol-Rest aufweisen, können diese durch  
Etherspaltung nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden aus dem  
korrespondierenden Methylether hergestellt werden. Vorzugsweise erfolgt die  
Etherspaltung mit Protonen- oder Lewis-Säuren oder mit  
Diisobutylaluminiumhydrid.

25 Ebenfalls bevorzugt kann die Spaltung von Methylestern mit Aluminiumhydrid  
(Alan) erfolgen, das vorzugsweise in situ aus Lithiumaluminiumhydrid und  
Aluminiumchlorid gebildet wird.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese nach

5 üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne

10 Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

15 Die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, die wenigstens eine erfindungsgemäße substituierte 1-Phenethylpiperidin-verbindung der allgemeinen Formel I sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I oder deren entsprechende physiologisch verträgliche Salze chiral sind, können sie in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Enantiomeren, ihrer reinen Diastereomeren oder in Form eines Gemisches aus 5 wenigstens zwei der vorstehend genannten Stereoisomeren in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel vorliegen. Ebenso können die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidin-verbindungen der allgemeinen Formel I auch in Form von Mischungen ihrer Enantiomeren oder Diastereomeren in dem Arzneimittel vorliegen. Diese Mischungen können die 10 jeweiligen Stereoisomeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis aufweisen.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerzen oder zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- 15 und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen oder zur Lokalanästhesie.

Die Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Phenethylpiperidin- 0 verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen 25 oder zur Lokalanästhesie ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in
- 5 multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

Neben wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten 1-  
Phenethylpiperidinverbindung der allgemeinen Formel I enthalten die  
10 erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch  
verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der  
Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmittel,  
Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen,  
Konservierungsstoffen, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und  
15 Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die  
einsetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral,  
subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär,  
0 intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut,  
der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale  
Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten,  
Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die  
parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht  
25 rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße  
Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in  
einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration  
fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral  
oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die

- erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von

5 üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der

10 Offenbarung.

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindung der allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom

15 Gewicht oder dem Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

0

**Pharmakologische Untersuchungen:**

1.) Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

25 Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der getesteten Verbindungen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma,

5 Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt.

10 Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Die Verbindungen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die  
 15 Hemmung der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[ \frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

## 2.) Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus

25 Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahl einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen

Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert 5 dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.

Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der 10 intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel bestimmt:

$$[(T_1-T_0)/(T_2-T_0)] \times 100$$

15

Hierbei ist die Zeit  $T_0$  die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit  $T_1$  die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit  $T_2$  die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

0 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

**Beispiele:**

Die Ausbeuten der erfindungsgemäßen Beispielverbindungen wurden nicht optimiert.

5

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt.

10

Die dünnsschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254 der Firma E. Merck, Darmstadt durchgeführt.

15

Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische

Untersuchungen sind in Volumen/Volumen angegeben.

**(1-Phenethylpiperidin-4-yliden)essigsäureethylester (Ester 1)**

50,0 g (246 mmol) 1-Phenethylpiperidin-4-on wurden in einem Gemisch aus 200 ml Natronlauge (32 Massen-%.) und 300 ml Toluol bei Raumtemperatur gelöst. Unter Eisbadkühlung wurden 110 g (491 mmol) Triethylphosphonoacetat zugetropft, das Eisbad entfernt und das so erhaltene Reaktionsgemisch weitere 30 Minuten nachgeführt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 1,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt.

25

Die organische Phase wurde abgetrennt, mit circa 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 500 bis 20 mbar vollständig eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (60 g) wurde säulenchromatographisch mit Ether als Laufmittel (Säulendiffension: Länge 50 cm, Durchmesser 8 cm) gereinigt. Es wurden 52,8 g (1-Phenethylpiperidin-4-

yildenessigsäureethylester erhalten, entsprechend 79 % der theoretisch berechneten Ausbeute.

### (1-Phenethylpiperidin-4-yilden)essigsäureethylester (Ester 2)

5

50,0 g (182 mmol) (1-Phenethylpiperidin-4-yilden)essigsäureethylester (Ester 1) wurden in 480 ml Essigsäureethylester gelöst und nach Zugabe von 0,1 g Palladium bei einem Wasserstoffdruck von 2 bar hydriert, bis die Wasserstoffsauftnahme beendet war. Die so erhaltene Reaktionsmischung wurde 10 filtriert und im Vakuum vollständig eingeengt. Es wurden 49,0 g (1-Phenethylpiperidin-4-yilden)essigsäureethylester erhalten, entsprechend 97 % der theoretisch berechneten Ausbeute.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 1

15

1,1 Moläquivalente des jeweiligen primären Amins wurden in Tetrahydrofuran (circa 2 ml pro mmol Amin) gelöst, unter Eisbadkühlung 2,2 Moläquivalente n-Butyllithiumlösung (1,6 mol/l in Hexan) zugetropft und eine Stunde nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Hilfe eines Trockenelsbades abgekühlt und eine Lösung des jeweiligen Esters (1 Moläquivalent) in Tetrahydrofuran (circa 0,5 ml pro mmol Ester) zugetropft. Es wurde eine Stunde unter Trockeneiskühlung nachgerührt und über Nacht aufgewärmt. Nach Zugabe von halbgesättigter Ammoniumchloridlösung (circa 2,5 ml pro mmol Ester) wurde mehrfach mit Ether, Ethylacetat oder Dichlormethan 25 extrahiert, die so erhaltenen Extrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei einem Druck von 500 bis 20 mbar vollständig eingeengt.

Zur Aufreinigung wurde das so erhaltene Rohprodukt, gegebenenfalls nach Waschen mit Hexan (circa 8 ml pro g Rohprodukt), in 2-Butanon (8,5 ml pro g Rohprodukt) gelöst, gegebenenfalls trockenes Methanol zugesetzt, um das Rohprodukt vollständig zu lösen, 0,5 Moläquivalente Wasser und 1,1

5 Moläquivalente Chlortrimethylsilan zugegeben und über Nacht gerührt. Das so erhaltene Hydrochlorid wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen, der jeweils eingesetzte Ether,

10 das zur Extraktion eingesetzte Lösungsmittel, die Art der Aufreinigung sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben:

**Tabelle 1:**

15

Beispiel -Nr.	Verbindung	ein- gesetzter Ester	Extraktion	Aufreinigung		Ausbeute in %
				Hexan- Wäsche	Methanol- Zusatz	
1	2-(1-Phenethyl-piperidin-4-yl)-N-phenylacetamid	2	Ethyl-acetat	---	X	67
3	2-(1-Phenethyl-piperidin-4-yliden)-N-phenylacetamid	1	Diethyl-ether	---	---	77
4	N-(2-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethyl-piperidin-4-yl)-acetamid	2	Ethylacetat	X	---	73
5	N-(4-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethyl-piperidin-4-yl)-acetamid	2	Dichlor-methan	---	X	76
6	2-(1-Phenethyl-piperidin-4-yl)-N-(2-trifluormethoxy-phenyl)acetamid	2	Ethylacetat	X	---	63
9	N-(3-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethyl-piperidin-4-yl)acetamid	2	Diethyl-ether	—	—	69

10	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid	2	Dichlormethan	--	--	69
11	N-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid	2	Ethylacetat	X	---	22
13	[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-(3-trifluoromethylphenyl)amin	2	Diethyl ether	---	---	94

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:**

5 Drei Moläquivalente Lithiumaluminiumhydrid (2,3 mol/l in Tetrahydrofuran) wurden in Tetrahydrofuran (circa 1,3 ml pro mmol Lithiumaluminiumhydrid) mit einem Moläquivalent Aluminiumchlorid umgesetzt, eine Stunde nachgerührt und anschließend ein Moläquivalent des jeweiligen Amids, gelöst in Tetrahydrofuran (circa 2 ml pro mmol Amid) zugegeben. Es wurde über Nacht bei 20 bis 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz durch Zugabe von Kaliumhydroxidlösung (3 mol/l) basisch gestellt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und das entsprechende Hydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 gefällt.

10 5 Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 2 angegeben:

20

25

Tabelle 2:

Beispiel Nr	Verbindung	Ausbeute an Hydrochlorid in %
2	[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-ethyl]phenylamin	73
7	(4-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin	97
8 <sup>a</sup>	2-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol	29
12	2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)acetamid	58
14	(3-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin	73
16	(4-Chlor-2-fluorophenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin	70

5 a: Bei der Herstellung dieser beispielgemäßen Verbindung wurde gleichzeitig auch der Methylether gespalten.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

10 Zu drei Moläquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 mol/l in Toluol) wurde unter Rühren bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C ein Moläquivalent des entsprechenden Methylethers, gelöst in Toluol (2 ml pro mmol des Methylethers), zugetropft und anschließend über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach der Abkühlung wurden bei Eisbadkühlung unter Rühren nacheinander Ethanol und Wasser (jeweils 1 ml pro mmol Ethylether) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 20 °C stieg. Anschließend ließ man den Ansatz für circa

15

4 Stunden im Eisbad ruhen, bevor über Filtererde abgesaugt wurde. Dann wurde mit Toluol nachgewaschen, das Filtrat eingengeht und das entsprechende Hydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 gefällt.

5 Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 3 angegeben:

10 **Tabelle 3:**

Beispiel Nr	Verbindung	Ausbeute an Hydrochlorid in %
15	4-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol	42
17	3-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol	69

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:**

15 Ein Äquivalent des jeweiligen Amins wurde in Dichlormethan (circa 5 ml pro mmol) gelöst, eine Spatelspitze (ca. 5 bis 20 mg) 4-Dimethylaminopyridin und 1,05 Moläquivalente Triethylamin zugegeben. Der Ansatz wurde mit einem Eis/Methanol-Bad abgekühlt, 1,05 Moläquivalente des jeweiligen Säurechlorids

20 zugetropft und anschließend zwei Stunden unter Aufwärmen bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit verdünnter Kaliumhydroxidlösung (ca. 5 ml pro mmol; 2-3 mol/l basisch gestellt, kurz gerührt und dann wiederholt mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und das entsprechende

5 Hydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 gefällt.

Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 4 angegeben:

10

**Tabelle 4:**

Beispiel Nr	Verbindung	Ausbeute an Hydrochlorid in %
18	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethyl)piperidin-4-yl]ethylacetamid	59
19	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethyl)piperidin-4-yl]ethylpropionamid	43
20	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethyl)piperidin-4-yl]ethylbenzamid	59
21	N-[2-(1-Phenethyl)piperidin-4-yl]ethyl-N-(3-trifluormethylphenyl)acetamid	26
22	N-[2-(1-Phenethyl)piperidin-4-yl]ethyl-N-phenylacetamid	73
23	N-[2-(1-Phenethyl)piperidin-4-yl]ethyl-N-phenylpropionamid	71
24	N-[2-(1-Phenethyl)piperidin-4-yl]ethyl-N-phenylbenzamid	65

**Pharmakologische Untersuchungen:**

1.) Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus:

5 Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus durchgeführt, wie obenstehend beschrieben.

10 Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung. Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle 5 zusammengefaßt.

2.) Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus:

15 Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Tail-Flick-Test an der Maus durchgeführt, wie obenstehend beschrieben.

0 Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung. Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen sind ebenfalls in der nachfolgenden Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5:

Beispiel Nr.	Antinociceptive Wirkung prozentual zur Kontrollgruppe <sup>b</sup>	SCHMERZ- MODELL
1	56 (0,1)	Tail-Flick
2	100 (10)	Writhing
3	69 (10)	Writhing
4	100 (10)	Writhing
5	100 (10)	Writhing
6	99 (10)	Writhing
7	100 (10)	Writhing
8	100 (10)	Writhing
9	56 (1)	Writhing
10	100 (10)	Writhing
11	100 (10)	Writhing
12	21 (1)	Tail-Flick
13	31 (1)	Tail-Flick
14	100 (10)	Writhing
15	100 (10)	Writhing
16	80 (10)	Writhing
	31 (10)	Tail-Flick
17	100 (10)	Writhing
18	100 (10)	Writhing
19	100 (10)	Writhing
	35 (1)	Tail-Flick
20	88 (10)	Writhing
	23 (1)	Tail-Flick
21	100 (10)	Writhing
	34 (1)	Tail-Flick
22	24 (1)	Tail-Flick
23	99 (10)	Writhing
24	100 (10)	Writhing
	24 (1)	Tail-Flick

5

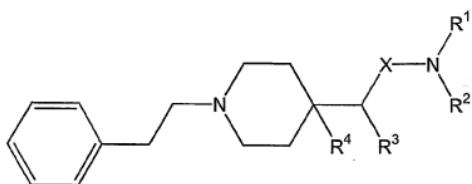
b: In Klammern ist jeweils die Dosierung in mg/kg bei intravenöser Applikation angegeben.

Die untersuchten beispielgemäßen substituierten 1-

10 Phenethylpiperidinverbindungen zeigen eine gute analgetische Wirksamkeit.

**Patentansprüche:**

## 1. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I



5

worin

X für eine Methylen-(CH<sub>2</sub>)- oder Carbonyl-(C=O)-Gruppe steht,

10

R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

5

R<sup>2</sup> für H, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C<sub>1-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C<sub>2-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, steht,

20

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils für H oder zusammen für eine Bindung stehen,

R<sup>5</sup> für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C<sub>1-10</sub>-Rest,  
5 einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C<sub>2-10</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,  
10 als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes sowie entsprechender Racemate, Enantiomeren und Diastereomeren.

2. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X für eine Methylen-(CH<sub>2</sub>)-Gruppe steht.

3. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht.

25 4. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> für H, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder für einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Rest, vorzugsweise für H oder COR<sup>5</sup> steht.

5. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils für H stehen.

5 6. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R<sup>5</sup> für einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht.

10 7. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6:

15 Dimethyl-[phenyl-(2-phenyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin,  
{[2-(4-Chlor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

20 {[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

Dimethyl-[phenyl-(2-o-tolyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin,

25 {[2-Cyclopentyl-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

Dimethyl-[phenyl-(2-m-tolyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin,

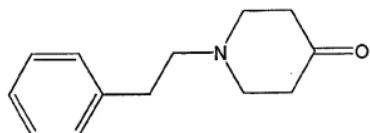
(Bicyclohexyl-1-en-2-yl-phenyl-methyl)-dimethyl-amin,

30 {[2-(4-Fluor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

Dimethyl-[{(2-phenethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-amin,  
{[2-(3-Methoxy-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,  
5 Dimethyl-[{phenyl-[2-(3-phenyl-propyl)-cyclohex-1-enyl]-methyl]-amin,  
{[2-(2-Chlor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,  
10 {[2-(4-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,  
{[2-(3-Methoxy-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,  
15 {[2-(3-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,  
{[2-(2-Methoxy-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl]-dimethyl-amin  
und  
{[2-(3,5-Difluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl]-dimethyl-amin  
  
20 sowie die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze,  
vorzugweise deren Hydrochloride.

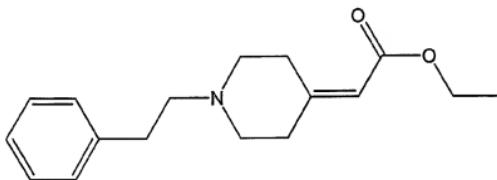
8. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1-Phenethylpiperidin-verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

5 (a) 1-Phenethylpiperidin-4-on der Formel II



II

10 mit Triethylphosphonoacetat in Lösung zu (1-Phenethylpiperidin-4-yilden)-essigsäureethylester der Formel III

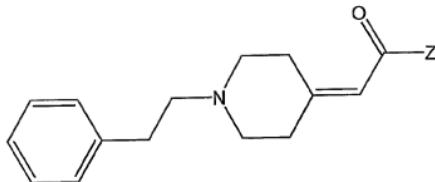


III

umgesetzt und dieser gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

15

(b) gegebenenfalls der (1-Phenethylpiperidin-4-yilden)-essigsäureethylester der Formel III nach üblichen Methoden in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt,



5

worin Z für eine Gruppe steht, die das Carbonylkohlenstoffatom für die Umsetzung mit einem Amin aktiviert, die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel IV gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

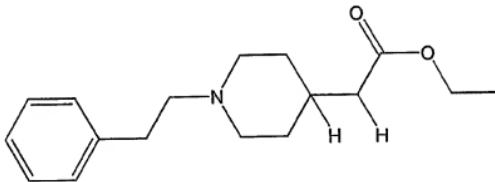
10

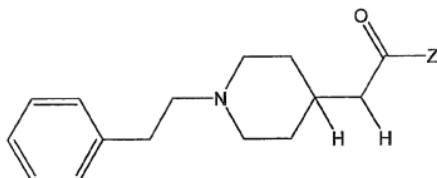
(c) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der Formel III oder IV in Lösung zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III'

15

III'

oder zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IV'



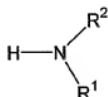


IV

reduziert und die entsprechende Verbindung gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

5

(d) wenigstens eine Verbindung der Formel III, III', IV und IV' in Lösung mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V,



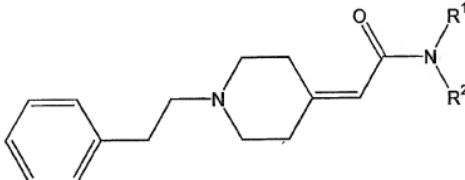
10

V

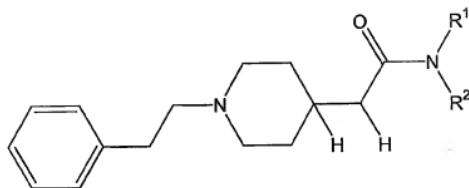
worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id

15

Id



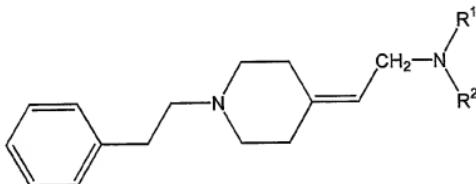
und/oder wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id'



Id'

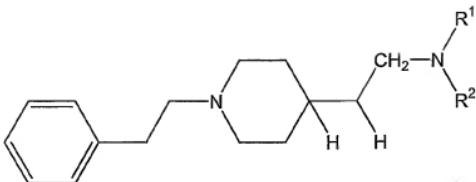
umgesetzt und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden  
5 gereinigt und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden  
isoliert wird,

(e) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen  
Formel Id und/oder Id' durch Reduktion in Lösung in wenigstens eine  
10 Verbindung der allgemeinen Formel Ie



Ie

und/oder wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel Ie'



5

überführt, worin  $R^1$  und  $R^2$  jeweils Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben,  
 und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt  
 und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

10

(f) gegebenenfalls wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel  
 $Ie$  und/oder  $Ie'$ , worin der Rest  $R^2$  für H steht, nach üblichen, dem  
 Fachmann bekannten Methoden in wenigstens eine Verbindung der  
 allgemeinen Formel  $Ie$  und/oder  $Ie'$  überführt, worin der Rest  $R^2$  für  
 $COR^5$ ,  $SO_2R^5$ , einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten,  
 gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen  $C_{1-10}$ -Rest,  
 einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest  
 einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen  $C_{2-}$   
 $10$ -Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten,  
 gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen  $C_{3-}$   
 $8$ -Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-  
 oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine  $C_{1,3}$ -Alkylen-Gruppe  
 gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-  
 oder Heteroaryl-Rest steht, wobei der Rest  $R^5$  die oben angegebene  
 Bedeutung hat und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden  
 gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird.

20

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Z für OH, Cl oder einen Succinimid-Rest steht.
- 5 10. Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion zu den Verbindungen der Formel III' oder IV' mit Wasserstoff in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart von Palladiumstaub durchgeführt wird.
- 10 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V in Gegenwart von n-Butyllithium durchgeführt wird.
- 15 12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ie oder Ie' mit in situ aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumtrichlorid erzeugten Aluminiumhydrid (Alan) in einem organischen Lösungsmittel erfolgt.
13. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 25 14. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Bekämpfung von Schmerzen.
15. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Migräne.
16. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Diarrhoe.

17. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Harninkontinenz.
18. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Pruritus.  
5
19. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
20. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von allergischen Reaktionen.  
10
21. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch.
- 15 22. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit.
23. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Entzündungen.
24. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Lokalanästhesie.  
0

25. Verwendung wenigstens einer substituierten 1-  
Phenethylpiperidinverbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur  
Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerz oder zur  
5 Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus,  
inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- und/oder  
und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Alkohol- und/oder  
Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit oder Entzündungen oder  
zur Lokalanästhesie.

10



**Zusammenfassung:**

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Phenethylpiperidin-verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese

5    Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.